

Αντωνικόπουλος Νικόλαος, Ντόμαλη
Αικατερίνη, Θεοδωρά Μαριάννα,
Δασκαλάκης Γεώργιος, Γουμαλάτσος
Νικόλαος, Παπαζεύκος Βασίλειος, Σύν-
δος Μιχαήλ, Αντσακλής Αριστείδης
Α' Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικο-
λογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστη-
μίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα

Όψιμη διακοπή εγκυμοσύνης λόγω ολοπροσεγκεφαλίας του εμβρύου: παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Περίληψη

Η ολοπροσεγκεφαλία (holoprosencephaly-HPE) είναι μια σύνθετη δυσπλασία του εγκεφάλου που προκύπτει από ατελή διάσπαση του προσεγκεφάλου σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο, που συμβαίνει μεταξύ 18ης και 28ης ημέρας της κύησης. Οι ανωμαλίες διάπλασης του πρόσθιου εγκεφάλου συνδέονται γενικά με ανωμαλίες διάπλασης του προσώπου, που κυμαίνονται από ανοφθαλμία ή κυκλωπία με ή χωρίς προβοσκίδα στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, μέχρι λαγώχειλο, απλό υποτελορισμό ή ακόμα και καθόλου ανωμαλίες στις λιγότερο σοβαρές μορφές.

Παρουσιάζουμε μία περίπτωση ολοπροσεγκεφαλίας με συνοδό κυκλωπία και αρρινία διαγνωσθείσας στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ανασκοπούμε την υπάρχουσα βιβλιογραφία που αφορά αυτή τη συγγενή διαμαρτία διάπλασης.

Αλληλογραφία:

Αντωνικόπουλος Νικόλαος

Μικράς Ασίας 50-52 Βύρωνας Αττικής

T.K. 16231

Τηλ. 2107661688 & 6978236246

E-mail: antonakopoulos2002@yahoo.gr

Λέξεις - κλειδιά: ολοπροσεγκεφαλία, κυκλωπία, αρρινία, δεύτερο τρίμηνο

Εισαγωγή

Οι δυσπλασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) είναι από τις συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες. Οι ανωμαλίες διάπλασης του νευρικού σωλήνα είναι οι δυσπλασίες του ΚΝΣ που απαντώνται συχνότερα κατά τη γέννηση και ανέρχονται σε περίπου 1 με 2 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις. Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής ανωμαλίας

Κατατέθηκε 17/12/12

Έγινε δεκτή 17/12/12

χωρίς συνοδό ανωμαλία διάπλασης του νευρικού σωλήνα είναι άγνωστη, επειδή διαλάβει συνήθως της διάγνωσης κατά τη γέννηση και εκδηλώνεται πιθανόν αργότερα στη ζωή. Μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης δείχνουν ότι η επίπτωση μπορεί να είναι τόσο υψηλή όσο 1 στις 100 γεννήσεις¹.

Το υπερηχογράφημα έχει συμβάλει τα μέγιστα στη διάγνωση ανωμαλιών του εμβρυϊκού ΚΝΣ για σχεδόν 30 χρόνια. Τα τελευταία χρόνια, ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη νέα τεχνική που μπορεί να προσθέσει σημαντικές πληροφορίες, σε επιλεγμένες περιπτώσεις², αν και το πραγματικό πλεονέκτημα σε σχέση με τους υπερήχους παραμένει θέμα διαρκούς αντιπαράθεσης³.

Ο εμβρυϊκός εγκέφαλος υφίσταται σημαντικές αναπτυξιακές αλλαγές σε όλη την διάρκεια της κύησης. Στις 7 εβδομάδες κύησης (διακολπική λήψη), το ρομβοεγκεφαλικό κυστίδιο, που θα δώσει εξελικτικά την τέταρτη κοιλία, είναι συνήθως η μόνη απεικονιζόμενη δομή. Στις 8 εβδομάδες (διακολπική λήψη) τα δύο κύρια κυστίδια του εγκεφάλου που μπορούν να απεικονιστούν είναι: η μεσεγκεφαλική κοιλία, η οποία θα οδηγήσει στον υδραγωγό του Sylvius και η προσεγκεφαλική κοιλία, η οποία θα οδηγήσει στην τρίτη κοιλία. Στις 13 εβδομάδες της κύησης η ενδοκρανιακή ανατομία χαρακτηρίζεται από τα χοριοειδή πλέγματα των πλαγίων κοιλιών. Η μέση γραμμή



Εικόνα 1: Υπερηχογραφική απεικόνιση της ενδοκρανιακής κοιλότητας και του εγκεφάλου

μπορεί επίσης να είναι ορατή με σαφήνεια.

Στο δεύτερο τρίμηνο μια λεπτομερής υπερηχογραφική εξέταση των ήδη καλά διαμορφωμένων εγκεφαλικών δομών επιτρέπει την ανίχνευση των περισσότερων ανωμαλιών⁴. Συνήθως χρησιμοποιούνται τρεις προβολές (κατά τον εγκάρσιο άξονα): η διαθλαμική προβολή για να μετρήσουμε την αμφικροταφική διάμετρο (BPD) και την περίμετρο της κεφαλής (HC) και περιλαμβάνει τον θάλαμο και το διαφανές διάφραγμα, η διακοιλιακή προβολή που περιλαμβάνει τα κέρατα των πλαγιών κοιλιών, τα οποία περιέχουν τα υπερηχογενή χοριοειδή πλέγματα, και η διαπαρεγκεφαλιδική προβολή που λαμβάνεται με την οπίσθια κάμψη του ηχοβολέα προς τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Σε αυτή την προβολή τυπικά μετρώνται η παρεγκεφαλίδα και η μεγάλη δεξαμενή. Μεταξύ 15 και 22 εβδομάδων κύησης, η διάμετρος της παρεγκεφαλίδας σε χιλιοστά είναι περίπου ισοδύναμη με την ηλικία κύησης σε εβδομάδες^{5,6}.

Το βασικό υπερηχογράφημα είναι ουσιαστικά μια εξέταση διαλογής για εγκύους χαμηλού κινδύνου και υπάρχει μια γενική συναίνεση ότι αρκεί να απεικονίζονται οι βασικές δομές



Εικόνα 2: Το 24ων εβδομάδων έμβρυο

σε δύο εγκάρσια επίπεδα, όπως οι πλάγιες κοιλίες, τα βασικά γάγγλια, το διαφανές διάφραγμα και ο οπίσθιος βόθρος⁴. Συνιστάται, επίσης, μέτρηση της BPD και της HC. Ορισμένοι υποστηρίζουν επίσης τη μέτρηση της εγκάρσιας διαμέτρου της παρεγκεφαλίδας και του βάθους της μεγάλης δεξαμενής⁷. Το λεπτομερές νευροϋπερηχογράφημα του εμβρύου (neurosonogram) είναι μια διαγνωστική εξέταση που συνήθως εκτελείται σε έγκυο με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκών ανωμαλιών και περιλαμβάνει στεφανιαίες και οβελιαίες τομές της κεφαλής που είναι πιο δύσκολο τεχνικά να επιτευχθούν, αλλά έχουν το πλεονέκτημα της σαφέστερης οριοθέτησης και λεπτομερέστερης απεικόνισης της ενδοκρανίας ανατομίας, ιδιαίτερα με τη χρήση κολπικής κεφαλής υπερήχου, στα έμβρυα με κεφαλική προβολή.

Παρουσίαση περιστατικού

Το περιστατικό μας αφορά μία 16χρονη έφηβη πρωτοτόκο η οποία υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα στις 22 εβδομάδες της κύησης, για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της τρέχουσας εγκυμοσύνης. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα (σχήμα 1) ήταν: παντελής έλλειψη εγκεφαλικών ημισφαιρίων, η οποία μάλιστα αρχικά έδινε την εντύπωση υδρανεγκεφαλίας. Προσεκτικότερη ωστόσο παρατήρηση ανέδειξε υπολείμματα αρχέγονου εγκεφάλου κατά τον οπίσθιο βόθρο. Μετά συμβουλευτική αποφασίστηκε διακοπή της κύησης, η οποία πραγματοποιήθηκε στις 24 εβδομάδες κύησης (σχήματα 2,3), μετά ωρίμανση του τραχήλου της μήτρας με κολπικά δισκία προσταγλανδίνης. Τα μακροσκοπικά ευρήματα ήταν: κυκλωπία, αρρινία, μικροστομία, μικρογοναθία, χαμηλή πρόσφυση των ώτων και των μαλλιών, ευρύς θώρακας, μακριά άνω άκρα. Τα ευρήματα επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της ολοπροσεγκεφαλίας.

Συζήτηση

Η ολοπροσεγκεφαλία είναι μία πολύπλοκη ανωμαλία διάπλασης του προσθίου εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από κοινού από ατελή διαχωρισμό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και ατελή σχηματισμό των υποκείμενων

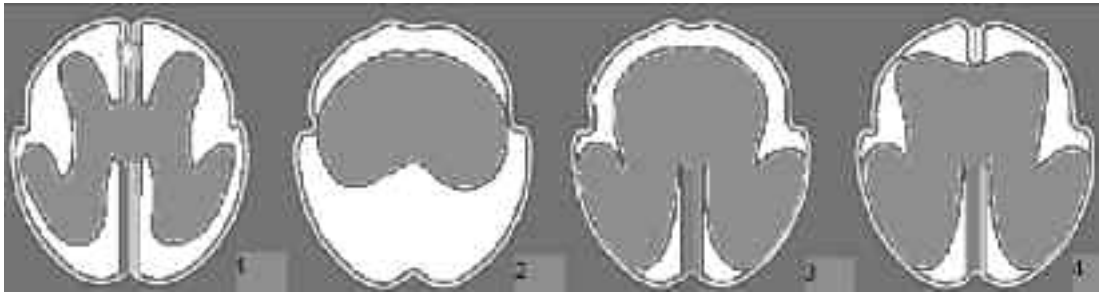


Εικόνα 3: Κρασιοπροσωπικές ανωμαλίες: κυκλωπία, αρρινία, μικροστομία, μικρογοναθία, χαμηλή πρόσφυση αυτιών και μαλλιών

δομών του διεγκεφάλου⁸. Ο επιπολασμός γέννησης είναι 1 στα 10000 - 16000, αν και είναι πολύ μεγαλύτερος σε αποβολές, φθάνοντας σε 1 στις 250, σύμφωνα με κάποιες δημοσιεύσεις⁹⁻¹¹.

Η αιτιολογία είναι ετερογενής. Πολλές διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν αναφερθεί σε ολοπροσεγκεφαλία, με πιο κοινή την τρισωμία 13 (ή del.13q) (70% των περιπτώσεων με ανωμαλίες χρωμοσωμάτων και 40% όλων των περιπτώσεων). Άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν σε ολοπροσεγκεφαλία περιλαμβάνουν επαναλήψεις και ελλείψεις του χρωμοσώματος 18, τρισωμία 21 και τριπλοειδία. Ολοπροσεγκεφαλία μπορεί να προκληθεί από ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο ή από μία επικρατούσα μετάλλαξη στις περισσότερες περιπτώσεις^{11,12}. Τουλάχιστον 9 γονιδιακές μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί¹³⁻¹⁸: sonic hedgehog (SHH), patched homolog 1 (PTCH1), glioma-associated oncogene family zinc finger 2 (GLI2), teratocarcinoma-derived growth factor 1 (TDGF1, επίσης γνωστό ως CRIPTO), TGF-β-induced factor homeobox (TGIF), forkhead box H1 (FOXH1), zinc finger protein of the cerebellum 2 (ZIC2), SIX homeobox 3 (SIX3), and dispatched homolog 1 (DISP1).

Έχουν επίσης αναγνωριστεί και επιγενετικοί παράγοντες κινδύνου για τη νόσο. Αυτή η πα-



Εικόνα 4: 1=φυσιολογικός εγκέφαλος, 2=αλοβιακή HPE, 3=ημιλοβιακή HPE, 4=λοβιακή HPE

θολογία μπορεί να προκληθεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες ή μεταβολικές διαταραχές¹⁹. Οι μόνοι επίσημα αναγνωρισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (1% κίνδυνο για HPE)²⁰ και ο μητρικός αλκοολισμός με έναν κίνδυνο που ενισχύεται με το κάπνισμα (RR 1.4)²¹. Ολοπροσεγκεφαλία έχει επίσης σημειωθεί σε συνδυασμό με προγεννητική έκθεση σε φάρμακα (ρετινοϊκό οξύ, αναστολείς βιοσύνθεσης χοληστερόλης²²), ή σε λοιμώξεις (κυτταρομεγαλοϊό^{23,24}, τοξόπλασμα^{25,26}, ερυθρά^{26,27}). Το ρετινοϊκό οξύ καθώς και η ισοτρετινοΐνη προκαλούν τα αποτελέσματά τους δρώντας στα νευρικά κύτταρα κορυφής. Ολοπροσεγκεφαλία μπορεί επίσης να προκληθεί από μεταλλαγμένα γονίδια και τερατογόνα, όπως στο σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz (SLO)²⁸.

Η πιο ευρέως αποδεκτή ταξινόμηση αυτών των διαταραχών αναγνωρίζει τέσσερις κύριες μορφές: την αλοβιακή (alobar), την ημιλοβιακή (semilobar), τους λοβιακούς τύπους (lobar) και την πιο πρόσφατα περιγραφείσα μέση διαημισφαιρική παραλλαγή (middle interhemispheric variant - MIHV) (πίνακας 1). Στην αλοβιακή μορφή, την πιο σοβαρή, απουσιάζει κάθε διαχωρισμός των ημισφαιρίων καθώς και το μεσολόβιο. Υπάρχει μία μόνο πρωτόγονη κοιλία, με ή χωρίς ένα μανδύα φλοιού που περιβάλλει τους κεντρικά συντηγμένους θαλάμους. Η τρίτη κοιλία απουσιάζει, όπως και η νευροϋπόφυση και οι οσφρητικοί βολβοί. Στην ημιλοβιακή μορφή τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια διαχωρίζονται μερικώς, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει μια ενιαία κοιλία (σχήμα 4). Οι δύο πρώτες αυτές μορφές

συνδέονται συχνά με μικροκεφαλία, λιγότερο συχνά με μακροκεφαλία, η οποία πάντοτε οφείλεται σε ραχιαία κύστη ή αποφρακτική υδροκεφαλία. Στους λοβιακούς τύπους ο διαχωρισμός των ημισφαιρίων είναι καλά ανεπτυγμένος, αλλά εξακολουθεί να απουσιάζει το διαφανές διάφραγμα. Στη μέση διαημισφαιρική παραλλαγή της ολοπροσεγκεφαλίας η σύντηξη λαμβάνει χώρα κυρίως στο επίπεδο των πλαγίων κοιλιών, ενώ τα πρόσθια και οπίσθια κέρατα είναι σχετικά καλά ανεπτυγμένα^{29,30}. Η ολοπροσεγκεφαλία είναι η μόνη ανωμαλία του εγκέφαλου στην οποία σχηματίζεται το οπίσθιο μεσολόβιο εν τη απουσία πρόσθιου μεσολοβίου³¹.

Η διαφοροποίηση σε δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια επάγεται από τον ίδιο μεσεγγυματικό ιστό που είναι επίσης υπεύθυνος για τη διαφοροποίηση της μέσης γραμμής του προσώπου. Η αλοβιακή και ημιλοβιακή ολοπροσεγκεφαλία τυπικά και σχεδόν πάντα συνδέεται με ανωμαλίες του προσώπου⁷. Η σοβαρότητα των ανωμαλιών του προσώπου αντικατοπτρίζει τις εγκεφαλικές ανωμαλίες σε ποσοστό περίπου 80%³². Οι πιο συχνές ανωμαλίες προσώπου περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα, όπως: κυκλωπία ή ανοφθαλμία και αρρινία, με ή χωρίς προβοσκίδα (σωληνοειδές εξάρτημα πάνω από το μάτι), ηθμοκεφαλία, με προφανή υποτελορισμό (ανώμαλη μείωση της απόστασης μεταξύ των ματιών) και μια προβοσκίδα ανάμεσα στα μάτια, κυβοκεφαλία, με λιγότερο έντονο υποτελορισμό και μύτη με ένα ρουθούνη, διάμεσες σχιστίες με προγναθική αγενεσία.

Σήμερα, οι περισσότερες σοβαρές περιπτώσεων HPE ανιχνεύονται με το υπερηχογρά-

Πίνακας 1: Ταξινόμηση της ολοπροσεγκεφαλίας

ΤΥΠΟΣ	ΑΛΟΒΙΑΚΟΣ	ΗΜΙΛΟΒΙΑΚΟΣ	ΛΟΒΙΑΚΟΣ	ΜΙΗΝ
ΟΛΟΠΡΟΣΕΓΚΕΦΑΛΙΑΣ	Μονήρης πρόσθια κοιλία	Στοιχειώδεις εγκεφαλικοί λοβοί	Ανεπτυγμένοι εγκεφαλικοί λοβοί	Ανεπτυγμένοι εγκεφαλικοί λοβοί
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Μη διαχωρισμός των ημισφαιρίων	Ατελής διαχωρισμός ημισφαιρίων	Σαφής διαχωρισμός ημισφαιρίων	Διαταρ. διαχωρισμού οπίσθ. μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού
	Απόν μεσολόβιο	Απόν μεσολόβιο	Υποπλαστικό μεσολόβιο	Απόν μεσολόβιο

Πίνακας 2: Ελλείμματα του συνδρόμου της ολοπροσεγκεφαλίας

ΗΡΕ	Νευρολογικά σημεία	Κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες	Ενδοκρινικές διαταραχές	Κινητικές δυσλειτουργίες	Δυσαντονομικά σημεία
	Επιληψία	Μικροκεφαλία	Άποιοι διαβήτης	Δυσκολίες στίσης και κατάποσης	Ασταθής θερμοκρασία
	Υδροκέφαλος	Υποτελορισμός	Ανεπάρκεια GH		Ασταθής καρδιακός και αναπνευστικός ρυθμός
	Πνευματική υστέρηση	Λαγόχειλο ή λυκόστομα	Επινεφριδιακή υποπλασία		
	Υποτονία	Επίπεδη μύτη	Υπογοναδισμός		
	Αδυναμία	Κολόβωμα ίριδας	Θυρεοειδική υποπλασία		
	Σπαστικότητα	Μονήρης άνω γναθιαίος τομέας			
	Δυστονία				

φημα του πρώτου τριμήνου. Η προγεννητική διάγνωση συχνά οδηγεί σε διακοπή της κύησης, μετά από γενετική συμβουλευτική, σχετικά με τη σοβαρότητα των δυσμορφιών. Ηπιότερες περιπτώσεις ΗΡΕ μπορεί να διαλάθουν της διάγνωσης. Ο μαγνητικός συντονισμός παρέχει περισσότερες πληροφορίες για το χαρακτηρισμό των δυσπλασιών στο τρίτο τρίμηνο³³. Η προγεννητική διάγνωση του αλοβιακού τύπου ολοπροσεγκεφαλίας εξαρτάται από την ανάδειξη μιας ενιαίας στοιχειώδους εγκεφαλικής κοιλίας που μπορεί να προεξέχει προς τα πίσω μέσα από το φλοιό σχηματίζοντας ένα ραχιαίο σάκο. Ανάλογα με τον βαθμό αναδίπλωσης του φλοιού πάνω από την κοιλιακή κοιλότητα και την παρουσία ή απουσία ενός ραχιαίου σάκου διακρίνουμε τρεις ποικιλίες της αλοβιακής μορφής ολοπροσεγκεφαλίας: την τηγανίτα, το κύπελλο και τη μπάλα. Επιπλέον ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία τυπικών ανωμαλιών στο πρόσωπο.

Παρόμοια υπερηχογραφική εικόνα αναμένεται στην ημιλοβιακή μορφή. Η ΜΙΗΝ παραλλαγή ολοπροσεγκεφαλίας χαρακτηρίζεται από σχετικά καλοσχηματισμένα μετωπιαία κέρατα που συντήκονται στη μέση γραμμή χωρίς την παρεμβολή διαφανούς διαφράγματος και επικοινωνούν οπίσθια με μία μόνο υποτυπώδη κοιλότητα. Η αναγνώριση των λοβιακών μορφών αποτελεί πρόκληση, καθώς η διαφοροποίηση από άλλες εγκεφαλικές ανωμαλίες, όπως η απλή αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος είναι πάντα δύσκολη. Η παρουσία συντηγμένων κεράτων, τα οποία εμφανίζονται ως μία γραμμική δομή εντός της τρίτης κοιλίας, είναι συχνό και πολύ συγκεκριμένο εύρημα στην περίπτωση αυτή^{34,35}. Όπως και στην λοβιακή ολοπροσεγκεφαλία, η σχισμή των ημισφαιρίων είναι ρηχή προσθίως λόγω της σύντηξης των μετωπιαίων λοβών και οι κλάδοι της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας πορεύονται κατά μήκος της επιφά-

νειας του εγκεφάλου προκαλώντας στην έγχρωμη απεικόνιση Doppler ένα τυπικό σημείο που αναφέρεται ως «το φίδι που σέρνεται κάτω από το κρανίο»³⁶.

Η αλοβιακή HPE πρέπει να διακριθεί από υδρανεγκεφαλία με την αναζήτηση του ραχιαίου σάκου, των συντηγμένων θαλάμων και την ανάδειξη ενός λεπτού εγκεφαλικού φλοιού. Συνοδές ανωμαλίες του προσώπου προσανατολίζουν τη διάγνωση προς HPE. Είναι επίσης σημαντικό να διαφοροποιήσουμε την ολοπροσεγκεφαλία από ορισμένες μορφές σοβαρής υδροκεφαλίας. Στην περίπτωση αυτή βέβαια λείπουν οι διαταραχές διάπλασης της μέσης γραμμής του προσώπου. Επίσης αναδεικνύονται φυσιολογικά διαχωρισμένοι θάλαμοι και ετερόπλευρα χοριοειδή πλέγματα. Η πιο δύσκολη διαφορική διάγνωση αφορά λοβιακή ολοπροσεγκεφαλία και διαφραγματοπτική δυσπλασία. Η διαφοροποίηση αυτή είναι δύσκολη, επειδή και οι δύο παθολογίες μοιράζονται δυσπλασίες, όπως η απουσία του διαφανούς διαφράγματος και η ίδια εμφάνιση των πρόσθιων κεράτων. Εδώ αξιολογείται η παρουσία του σημείου «το φίδι κάτω από το κρανίο» και απαιτείται συχνά μαγνητικός συντονισμός. Καρυότυπος πρέπει να γίνεται πάντα. Επιπλέον, ο υψηλός κίνδυνος συνδρόμου υποστηρίζει σθεναρά την ανάγκη για ακριβή ανάλυση της οικογένειας και μια προσεκτική έρευνα για πρόσθετες ανωμαλίες. Η αποκάλυψη ενός συγκεκριμένου συνδρόμου είναι σημαντική όχι μόνο για τον καθορισμό της πρόγνωσης, αλλά και του κινδύνου υποτροπής.

Η κακή πρόγνωση για βρέφη με αλοβιακό και ημιλοβιακό τύπο είναι δεδομένη^{37,38}, αλλά και οι λοβιακοί τύποι παρουσιάζουν εξαιρετικά φτωχή νευρολογική ανάπτυξη. Στις πιο σοβαρές μορφές (alobar και semilobar), το νευρολογικό έλλειμμα είναι εμφανές από τη νεογνική ήδη περίοδο, με τη μορφή γενικευμένης υποτονίας, σπασμών, προβλημάτων στη σίτιση και νοητική υστέρηση. Στους λίγους επιζώντες, οι σοβαρές νευρολογικές ανωμαλίες είναι συχνά υπεύθυνες για το θάνατο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής. Στο λοβιακό τύπο, η πρόγνωση είναι λιγότερο καλά καθορισμένη, αλλά νοητική υστέρηση,

οσφρητικές και οπτικές ανωμαλίες είναι συχνά παρούσες. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα νευρολογικά και άλλα ελλείμματα του συνδρόμου. Ο κίνδυνος υποτροπής είναι εμπειρικά 5-6%. Εάν η HPE συμβαίνει στα πλαίσια ενός γενετικού συνδρόμου, ο κίνδυνος επανεμφάνισης είναι εκείνος του συνδρόμου.

Συμπεράσματα

Η ολοπροσεγκεφαλία είναι μια πολύπλοκη δυσπλασία του εγκεφάλου που προκύπτει από ατελή διαχωρισμό του προσεγκεφάλου. Η αιτιολογία είναι ετερογενής. Πολλές διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν αναφερθεί με πιο κοινή την τρισωμία 13. Μπορεί επίσης να προκαλείται από ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο ή από μία επικρατούσα μετάλλαξη, στις περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον, αυτή η παθολογία μπορεί να προκληθεί από περιβαλλοντικούς ή μεταβολικούς παράγοντες. Η πιο ευρέως αποδεκτή ταξινόμηση αναγνωρίζει τέσσερις βασικές μορφές. Η αλοβιακή και ημιλοβιακή μορφή είναι αυτές που συνήθως σχετίζονται με ανωμαλίες του προσώπου που μπορεί να θεωρηθεί ως συνέπεια της κοινής μεσεγγυματικής προέλευσης. Σήμερα, οι περισσότεροι σοβαρές περιπτώσεις HPE ανιχνεύονται με συστηματικό υπερηχογράφημα, ήδη από το πρώτο τρίμηνο. Η προγεννητική διάγνωση οδηγεί συχνά σε διακοπή της κύησης, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη την κακή πρόγνωση. Η δική μας περίπτωση ήταν μια σπάνια περίπτωση καθυστερημένης διάγνωσης που έφερε τις μακροσκοπικές ανωμαλίες που περιγράφονται από το σύνδρομο στο φως.

Late termination of pregnancy with fetal

holoprosencephaly: case report and review of the literature

Antonakopoulos N., Domali A., Theodora M., Daskalakis G., Goumalatsos N., Papazeukos V., Syndos M., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Medical School, Alexandra Hospital

Correspondence: Antonakopoulos Nikolaos

Mikras Asias 50-52 Vyronas Athens
P.C. 16231, Tel. 2107661688 & 6978236246
E-mail: antonakopoulos2002@yahoo.gr

Summary

Holoprosencephaly (HPE) is a complex human brain malformation resulting from incomplete cleavage of the prosencephalon into right and left hemispheres, occurring between the 18th and the 28th day of gestation. The forebrain malformations are generally associated with facial anomalies, ranging from anophthalmia, cyclopia or proboscis in the most severe cases, to midline cleft lip, a simple hypotelorism or even no anomalies in the less severe HPE forms. We present our case of holoprosencephaly at second trimester of pregnancy and we provide updated information about this condition reviewing the existing literature on this topic.

Key words: holoprosencephaly, cyclopia, arhinia, second trimester

Βιβλιογραφία

1. Myrianthopoulos NC: Epidemiology of central nervous system malformations. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, Elsevier, 1977, pp 139-71.
2. Griffiths PD, Paley MN, Widjaja E, et al: In utero magnetic resonance imaging for brain and spinal abnormalities in fetuses. *BMJ* 2005;331:562.
3. Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, et al: Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:333.
4. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ: Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology* 1989;172:403.
5. Reece EA, Goldstein I. Three-level view of fetal brain imaging in the prenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Matern Fet Med* 1999;8:249-52.
6. Pilu G, Segata M, Ghi T, et al. Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:522-9.
7. Serhatlioglu S, Kocakoc E, Kiris A, et al: Sonographic measurement of the fetal cerebellum, cisterna magna, and cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2003;31:194.
8. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, et al: Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:24.
9. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ: Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet* 1996;64(3):465-72.
10. Matsunaga E, Shiota K: Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 1977;16(3):261-72.
11. Cohen MM Jr: Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics and syndromology. *Teratology* 1989;40(3):211.
12. Cohen MM: Perspectives on holoprosencephaly: Part III. Spectra, distinctions, continuities and discontinuities. *Am J Med Genet* 1989;34:271.
13. Muenke M, Cohen MM Jr: Genetic approaches to understanding brain development: holoprosencephaly as a model. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:15-21.
14. Roessler, E., et al. 2009. The full spectrum of holoprosencephaly-associated mutations within the ZIC2 gene in humans predicts loss-of-function as the predominant disease mechanism. *Hum. Mutat.* 30:E541-E554.
15. Krauss, R.S. 2007. Holoprosencephaly: new models, new insights. *Expert Rev. Mol. Med.* 9:1-17. Hayhurst, M., and McConnell, S.K. 2003. Mouse models of holoprosencephaly. *Curr. Opin. Neurol.* 16:135-141.
16. Muenke, M., and Beachy, P.A. 2000. Genetics of ventral forebrain development and holoprosencephaly.

- Curr. Opin. Genet. Dev. 10:262–269.
17. Cohen, M.M., Jr. 2006. Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 76:658–673.
 18. Dubourg, C., et al. 2007. Holoprosencephaly. *Orphanet J. Rare Dis.* 2:8.
 19. Cohen MM Jr, Shiota K: Teratogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2002;109:1–15.
 20. Barr M Jr, Hanson JW, Currey K, et al: Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1983;102(4):565-8.
 21. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ: Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: a population-based case-control study. *Am J Med Genet* 2000;90(4):320-5.
 22. Repetto M, Maziere JC, Citadelle D, et al: Teratogenic effect of the cholesterol synthesis inhibitor AY 9944 on rat embryos in vitro. *Teratology* 1990;42(6):611-8.
 23. Frenkel LD, Gaur S, Tsolia M, et al: Cytomegalovirus infection in children with AIDS. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 7):S820-6.
 24. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, et al: Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet* 1987;28(1):61-5.
 25. Lison MP, Armbrust-Figueiredo J, Mega D: [Arhinencephalia: considerations apropos of a case diagnosed during life]. *Acta Neurol. Psychiatr Belg* 1967;67(1):25-36.
 26. Castel Y, Riviere D, Toudic L, et al: [Two cases of cyclopia]. *Ann Pediatr (Paris)* 1976;23(10):647-51.
 27. Probst C: [Cerebral edema: neurosurgical aspects of pathological, diagnostic and therapeutic problems (author's transl)]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1976;65(31):948-56.
 28. Cohen MM Jr, Shiota K: Teratogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2002;109:1.
 29. Cohen MM Jr, Sulik KK: Perspectives on holoprosencephaly: Part III. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1992;12(4):196.
 30. Malinger G, Lev D, Kidron D, et al: Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:42.
 31. Barkovich AJ, Norman D: Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:171.
 32. DeMyer WE: Holoprosencephaly (cyclopiarhinencephaly). In *Handbook of clinical neurology*. P.J. Vinken and G.W. Bruyn, editors. North-Holland Publishing Company. Amsterdam, The Netherlands. 1977;431–78.
 33. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, et al : Holoprosencephaly *OJRD* 2007;2:8.
 34. Pilu G, Sandri F, Perolo A, et al: Prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:88.
 35. Pilu G, Ambrosetto P, Sandri F, et al: Intraventricular fused fornices: a specific sign of fetal lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:65.
 36. Bernard JP, Drummond CL, Zaarour P, et al: A new clue to the prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly: the abnormal pathway of the anterior cerebral artery crawling under the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:605.
 37. Barr M Jr, Cohen MM Jr: *Holoprosencephaly Survival and Performance*, New York, Wiley-Liss, 1999.
 38. Hahn JS, Plawner LL: Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 2004;31(2):79-88.